

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nitroglycerine Macure 1 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 1 mg nitroglycerine.

Eén injectieflacon met 50 ml oplossing bevat 50 mg nitroglycerine.

Hulpstof met bekend effect: 1 ml bevat 51 mg glucosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze oplossing, zonder zichtbare deeltjes.

De pH is tussen 3 en 4, en de osmolaliteit tussen 270 en 310 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Ernstige en langdurige ischemische pijn op de borst die gepaard gaat met een acuut myocardiinfarct of instabiele *angina pectoris*.
- Linkerventriculaire hartinsufficiëntie en pulmonale congestie die gepaard gaan met een myocardiinfarct.
- Hypertensieve aandoeningen die gepaard gaan met open hartchirurgie en andere chirurgische procedures.
- Hypertensieve crisis met symptomen van hartdecompensatie.
- Bij chirurgische procedures, om een gecontroleerde hypotensie te bereiken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering wordt individueel bepaald en moet worden aangepast aan de behoeften van de patiënt. De klinische respons en hemodynamische variabelen moeten worden gemonitord.

Het gebruik van Nitroglycerine Macure oplossing voor infusie vereist een situatie zoals in een ziekenhuis evenals continue bewaking van de hartfunctie en circulatoire functie. Afhankelijk van de ernst van de aandoening van de patiënt en het klinische beeld van de aandoening, zijn mogelijk invasieve procedures geïndiceerd bij de monitoring van de hemodynamische status van de patiënt, als aanvulling op de gebruikelijke monitoring (symptomen, bloeddruk, polsslag, opvangen van urine gedurende 24 uur).

Bij normotensieve patiënten mag de systolische bloeddruk niet dalen met meer dan 10-15 mmHg, bij hypotensieve patiënten niet met meer dan 5 mmHg, en de polsslag mag niet stijgen met meer dan 5/min tenzij het klinische beeld tegelijkertijd duidelijk is verbeterd.

Een intraveneuze infusie wordt gestart bij een lage snelheid, 10-20 microgram/min. De infusiesnelheid kan op basis van de respons worden verhoogd met ongeveer 10-20 microgram/min met tussenperiodes van 5-10 minuten. Doorgaans wordt een effectieve respons bereikt bij een infusiesnelheid van 50-100 microgram/min (3-6 mg/uur).

Patiënten met ernstige symptomen van angina moeten worden behandeld met een dosering van 2-8 mg nitroglycerine/uur (33-133 microgram/min). De maximale infusiesnelheid is 10 mg/uur. Met continue infusies van hoge doses ontwikkelt tolerantie zich binnen 8-24 uur; een verhoging van de dosis kan noodzakelijk zijn.

Bij patiënten met acuut linkerventrikelfalen (longoedeem) kan de behandeling worden ingesteld, als de bloeddruk het toelaat, met een infusie van 1 mg over een periode van 3 minuten, gevolgd door een continue infusie van 2-8 mg/uur gedurende 1-2 dagen.

Om tijdens anesthesie een gecontroleerde hypotensie te bereiken, is de dosering 2-10 microgram/kg/min, afhankelijk van het gebruikte type anesthesie en de beoogde bloeddruk. ECG en invasieve bewaking van de bloeddruk zijn noodzakelijk.

De dosering van intraveneus toegediend nitroglycerine moet worden aangepast om de gewenste klinische respons te bereiken. Bijkomende aanpassingen van de dosering van intraveneus nitroglycerine voor patiënten met ernstige lever- of nierinsufficiëntie kunnen noodzakelijk zijn en die patiënten moeten mogelijk zorgvuldiger worden geobserveerd dan gebruikelijk is.

Ouderen

Voor oudere patiënten is een aanpassing van de dosering niet nodig.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dit medicijn bij kinderen zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Nitroglycerine Macure oplossing voor infusie kan worden toegediend als verdund of onverdund preparaat; zie rubriek 6.6.

Materialen die vervaardigd zijn van polyethyleen (PE), polytetrafluorethyleen (PTFE) of glas, zijn geschikt voor infusie van Nitroglycerine Macure. Het gebruik van infusiematerialen die vervaardigd zijn van polyvinylchloride (PVC), moet echter worden vermeden omdat nitroglycerine aan PVC bindt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere nitroverbindingen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acut circulatoir falen (shock, collaps)
- Cardiogene shock (tenzij een voldoende einddiastolische druk kan worden behouden met gepaste maatregelen)
- Ernstige hypotensie (systolische bloeddruk minder dan 90 mmHg)
- Ernstige hypovolemie
- Ernstige anemie
- Myocardinsufficiëntie als gevolg van obstructie, aorta- of mitralisklepstenose, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie of constrictieve pericarditis
- Harttamponnade
- Aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogde intracraniale druk
- Tijdens behandeling met nitraten mogen geen *fosfodi-esteraseremmers type 5 (PDE5)* (bijvoorbeeld sildenafil, vardenafil, tadalafil) worden gebruikt, omdat *PDE5-remmers de*

vaatverwijdende effecten van nitroglycerine kunnen versterken, wat ernstige hypotensie kan veroorzaken (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nitroglycerine Macure moet met de nodige voorzichtigheid en onder zorgvuldig medisch toezicht worden gebruikt bij patiënten met:

- lage vuldruk (bijvoorbeeld verminderde linkerventrikelfunctie door een acuut myocardinfarct). Een vermindering van de systolische bloeddruk tot onder 90 mmHg moet worden voorkomen.
- Orthostatische disfunctie.

De ontwikkeling van tolerantie en kruistolerantie voor andere nitroverbindingen werd beschreven.

Nitroglycerine Macure oplossing mag niet worden gebruikt bij patiënten die fosfodi-esteraseremmers gebruiken (bijvoorbeeld sildenafil, vardenafil, tadalafil). Patiënten die geneesmiddelen krijgen die nitroglycerine bevatten, moeten worden gewaarschuwd dat ze geen fosfodi-esteraseremmers mogen gebruiken (bijvoorbeeld sildenafil, vardenafil, tadalafil) (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Hypoxemie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met arteriële hypoxemie door ernstige anemie (met inbegrip van door G6PD-deficiëntie geïnduceerde vormen), omdat bij deze patiënten de biotransformatie van nitroglycerine verminderd is.

Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met hypoxemie en een ventilatie-perfusiewanverhouding door een longziekte of ischemisch hartfalen.

Patiënten met *angina pectoris*, myocardinfarct of cerebrale ischemie hebben ook vaak afwijkingen van de kleine luchtwegen (met name alveolaire hypoxie).

Onder deze omstandigheden treedt vasoconstrictie in de longen op om de perfusie van gebieden van alveolaire hypoxie te verplaatsen naar beter geventileerde gebieden van de longen (Euler-Liljestrand-mechanisme; zie ook rubriek 4.8). Als een krachtige vasodilatator zou nitroglycerine deze beschermende vasoconstrictie kunnen omkeren en bijgevolg leiden tot een verhoogde perfusie van slecht geventileerde gebieden. Dit leidt tot een verergering van de ventilatie-perfusiewanverhouding en een verdere daling van de arteriële partiële zuurstofdruk.

Methemoglobinemie

Na behandeling met glyceryltrinitraten is methemoglobinemie gemeld. Methemoglobinemie mag niet worden behandeld met methyleenblauw als de patiënt glucose-6-fosfaatdeficiëntie of methemoglobinereductasedeficiëntie heeft (zie ook rubriek 4.9).

Deze oplossing bevat 51 mg glucosemonohydraat per ml. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met diabetes mellitus.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen met bloeddrukverlagende eigenschappen, zoals bètablokkers, calciumkanaalblokkers, vasodilatoren (bijvoorbeeld PDE5-remmers, zoals sildenafil), ACE-remmers, diuretica enz. en/of alcohol kan het hypotensieve effect van nitroglycerine versterken. Dit kan ook voorkomen met neuroleptica en tricyclische antidepressiva.

Het bloeddrukverlagende effect van Nitroglycerine Macure wordt verhoogd bij gebruik in combinatie met fosfodi-esteraseremmers (bijvoorbeeld sildenafil, vardenafil of tadalafil) (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Dit kan leiden tot levensbedreigende complicaties van het hart en de bloedvaten. Patiënten die recent fosfodi-esteraseremmers hebben gebruikt (bijvoorbeeld sildenafil, vardenafil of tadalafil), mogen niet worden behandeld met Nitroglycerine Macure.

Uit gemelde gevallen is gebleken dat, bij gelijktijdige toediening met dihydro-ergotamine, nitroglycerine de bloedspiegel van dihydro-ergotamine kan verhogen en het effect ervan kan vergroten. Dit verdient speciale aandacht bij patiënten met een kransslagaderaandoening, omdat dihydro-ergotamine het effect van nitroglycerine neutraliseert en tot coronaire vasoconstrictie kan leiden.

De gelijktijdige toediening van nitroglycerine met acetylsalicylzuur kan de bloeddrukverlagende effecten van nitroglycerine versterken.

Pijnstillers die de koorts lager maken en een ontsteking minder erg maken (met uitzondering van lage doses van acetylsalicylzuur als bloedverdunner), kunnen de reactie op behandeling met nitroglycerine verminderen.

Sapropterine (tetrahydrobiopterine, BH4) is een cofactor voor stikstofmonoxidesynthase. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van een geneesmiddel dat sapropterine bevat en alle middelen die vaatverwijding veroorzaken door het beïnvloeden van het metabolisme of de werking van stikstofmonoxide (NO). Die middelen zijn onder andere de klassieke stikstofmonoxidendonoren (bijvoorbeeld nitroglycerine, isosorbidedinitraat, isosorbide-5-mononitraat enz.).

Bij gelijktijdige toediening van intraveneus *tissue plasminogen activator* (tPA-infusie) met infusie van nitroglycerine, kan de verwijdering van tPA uit het plasma sneller gebeuren door een verhoogde bloedstroom in de lever.

Het gebruik van heparine en nitroglycerineoplossing kan leiden tot gedeeltelijk verlies van de werking van heparine bij gelijktijdige toediening van beide medicijnen in een ader.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Onderzoeken naar de reproductietoxiciteit die zijn uitgevoerd bij ratten en konijnen en waarbij verschillende wijzen van toediening zijn gebruikt, duiden niet op effecten op het paren, de vruchtbaarheid of de algemene reproductieparameters.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van nitroglycerine op de vruchtbaarheid bij mensen.

Zwangerschap

Onderzoeken naar de ontwikkelingstoxiciteit die zijn uitgevoerd bij ratten en konijnen en waarbij verschillende wijzen van toediening zijn gebruikt, duiden niet op effecten op de embryo's, foetussen of jonge dieren, zelfs niet bij toxische doses voor het moederdier.

Onderzoeken naar de reproductietoxiciteit die zijn uitgevoerd met topisch aangebrachte nitroglycerinezalf bij doses tot respectievelijk 80 mg/kg/dag en 240 mg/kg/dag leidden niet tot aanwijzingen voor door nitroglycerine geïnduceerde schade aan de foetus. Er zijn echter geen toereikende en goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen.

Aangezien dieronderzoek niet altijd de respons bij mensen kan voorspellen, mag nitroglycerine uitsluitend tijdens de zwangerschap worden gebruikt als duidelijk is dat dit noodzakelijk is en uitsluitend onder aanwijzing en continu toezicht van een arts.

Borstvoeding

Het beschikbare bewijs is niet duidelijk en ontoereikend om het risico voor een zuigeling te bepalen bij gebruik tijdens borstvoeding. Volgens de beschikbare gegevens worden nitraten uitgescheiden in de moedermelk en kunnen ze methemoglobinemie veroorzaken bij zuigelingen. De mate van uitscheiding van nitroglycerine in de moedermelk is niet bepaald. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Nitroglycerine Macure moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de moeder in overweging moeten worden genomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Nitroglycerine kan een invloed hebben op het reactievermogen van de patiënt, in die mate dat de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verminderd is. Dit effect wordt versterkt in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

Tijdens de toediening van nitroglycerine zijn de volgende bijwerkingen waargenomen:

Systeem/ orgaanklasse	Ze er va ak (≥1/10)	Va ak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000 , <1/1.000)	Ze er ze lden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Psychische stoornissen				rusteloos zijn		
Zenuwstelselaand- oeningen	hoofd- pijn	duizeligheid (posturale duizeligheid), somnolentie		flauw- vallen		
Oogaandoeningen				visuele stoornissen		
Hartaandoeningen		tachycardie	versterkte symptomen van <i>angina pectoris</i>			hartklopping
Bloedvataand- oeningen		orthostatische hypotensie	circulatoire collaps (soms gepaard gaand met bradyaritmie en syncope)			hypotensie, overmatig blozen
Maagdarm- stelselaandoeningen			nausea, braken		maagzuur	
Huid- en onderhuidaand- oeningen			allergische huidreacties (huiduitslag)			exfoliatieve dermatitis, gegeneraliseerde huiduitslag
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen		asthenie				
Onderzoeken						verhoogde hart- frequentie

Ernstige hypotensieve responsen zijn gemeld voor organische nitraten en omvatten nausea, braken, bleekheid en overmatig transpireren.

Tijdens behandeling met nitroglycerine kan tijdelijke hypoxemie voorkomen door een relatieve herdistributie van de bloedstroom in hypogeventileerde alveolaire gebieden. Met name bij patiënten met een kransslagaderaandoening kan dit leiden tot myocardiale hypoxie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Ervaring bij dieren

Bij ratten en muizen werd significante letaliteit (LD₅₀) waargenomen bij enkelvoudige intraveneuze doses van respectievelijk 23,2 mg/kg en 10,6 mg/kg.

Bij ratten en muizen werd significante letaliteit (LD₅₀) waargenomen bij enkelvoudige subcutane doses van respectievelijk 94 mg/kg en 110 mg/kg.

Ervaring bij mensen

Symptomen

- val van de bloeddruk, onder 90 mmHg
- bleekheid
- zweten
- zwakke polsslag
- reflextachycardie
- collaps
- flauwvallen
- posturale duizeligheid
- hoofdpijn
- asthenie
- duizeligheid
- nausea
- braken
- diarree.

Methemoglobinemie is gemeld bij patiënten die andere organische nitraten kregen. Tijdens de biotransformatie van nitroglycerine komen nitrietionen vrij, die methemoglobinemie en cyanose kunnen veroorzaken met daaropvolgende tachypneu, angst, bewustzijnsverlies en hartstilstand. Het kan niet worden uitgesloten dat een overdosering van nitroglycerine deze bijwerking kan veroorzaken.

Bij zeer hoge doses kan de intracraniale druk stijgen. Dit kan cerebrale symptomen tot gevolg hebben.

Algemene procedure

- De toediening van het geneesmiddel stopzetten.
- Algemene procedures bij nitraatgerelateerde hypotensie:
 - De patiënt moet worden neergelegd met het hoofd wat lager en de benen omhoog. Indien nodig, drukverbanden om de benen van de patiënt aanbrengen.
 - Zuurstof toedienen.
 - Het plasmavolume vergroten (i.v. vloeistoffen).
 - Specifieke shockbehandeling toedienen (de patiënt op intensive care laten opnemen).

Speciale procedure

- De bloeddruk verhogen als de bloeddruk zeer laag is.
- Aanvullend een behandeling met vasoconstrictor toedienen, zoals norepinefrine-HCl.
- Behandeling van methemoglobinemie:

- reductietherapie naar keuze met vitamine C, methyleenblauw of toluïdineblauw
- zuurstof toedienen (indien noodzakelijk)
- kunstmatige beademing starten
- hemodialyse (indien noodzakelijk)

Methemoglobinemie mag niet worden behandeld met methyleenblauw als de patiënt glucose-6-fosfaatdeficiëntie of methemoglobinereductasedeficiëntie heeft (zie ook rubriek 4.4). Wanneer deze behandeling gecontra-indiceerd is of niet effectief is, wordt wisseltransfusie en/of transfusie van concentraat van rode bloedcellen aanbevolen.

– Reanimatiemaatregelen.

In geval van tekenen van adem- en circulatiestilstand moeten onmiddellijk reanimatiemaatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Organische nitraten, ATC-code: C01DA02.

Nitroglycerine heeft een direct relaxerend effect op de gladde spieren van bloedvaten, waardoor het vasodilatatie induceert. Bij therapeutische doses is het effect significanter in postcapillaire capaciteitsvaten dan in weerstandsvaten. In de kransslagaders hebben de vasodilaterende effecten van nitroglycerine voornamelijk een werking op de grote epicardiale vaten, terwijl de effecten op kleine weerstandsvaten beperkt zijn. Dit voorkomt de ontwikkeling van het steal-syndroom. Vasodilatatie veroorzaakt een toename van de veneuze capaciteit (*pooling*). Als gevolg daarvan neemt de veneuze terugstroom naar het hart ('preload') af, en dalen het ventrikelvolumen en de vuldruk. Een afname van de diameter van het ventrikel en verminderde belasting op de veneuze wanden reduceren de energieconsumptie en de behoefte aan zuurstof van het hart. Een daling van de inwendige ventrikeldruk vergemakkelijkt de subendocardiale circulatie in de hartwand, wat de contractiliteit van de hartwand en het slagvolume verbetert.

Arteriële dilatatie verlaagt zowel de systemische ('afterload') druk als de druk van de pulmonale circulatie.

Nitroglycerine relaxeert ook de gladde spieren en sfincters in de bronchiolen, het maag-darmstelsel, de ureters, de galblaas, de galwegen en de oesofagus evenals in de dunne en dikke darm.

Op moleculair niveau wordt reactief stikstofmonoxide (NO) gevormd uit nitraten op de plaats van hun werking. Deze stikstofmonoxide is identiek aan de endogene vasodilatator EDRF (*endothelium-derived relaxing factor*). NO activeert het enzym guanylaatcyclase tot productie van cyclisch GMP, dat nitraatgeïnduceerde relaxatie van de gladde spieren medieert.

Tijdens het gebruik van Nitroglycerine Macure kan zich tolerantie ontwikkelen tegen de effecten die pijn op de borst verlichten en tegen de anti-ischemische effecten. Doorgaans ontwikkelt zich tolerantie als het product continu wordt gebruikt, en hoge nitraatdoses leiden sneller tot tolerantie dan lage doses. Tolerantie ontwikkelt zich niet bij alle patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemeen

Na toediening als een infusie is het effect waarneembaar na 1-2 minuten. Het distributievolumen van nitroglycerine is ongeveer 2,1-4,5 l/kg. 60% van het geneesmiddel wordt gebonden aan plasma-eiwitten. De halfwaardetijd is 2-3 minuten.

Nitroglycerine wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever door een glutathionafhankelijk organisch nitraatreductase. Bovendien wordt door spontane hydrolyse en anorganische degradatie een deel van het geneesmiddel gemetaboliseerd in het plasma. Beter in water oplosbare, gedeeltelijk of

volledig gedenitreeerde, metaboliëten worden gevormd als metabole producten die verder kunnen worden gemetaboliseerd tot glucuroniden.

Ook anorganische nitriëten worden gevormd bij de denitratiëreactie. Na glucuronidering worden de producten uitgescheiden in de urine en de gal. Er is geen enterohepatische circulatie. Aangezien de metabole capaciteit van organische nitraten uitermate hoog is in de lever, bepaalt dit de plasmaconcentratie van nitraten en de duur van de effecten.

De farmacokinetiek van nitroglycerine is variabel en patiënten vertonen significante variabiliteit. De variabiliteit wordt veroorzaakt door factoren zoals een groot distributievolume, concentratie in de wanden van venen, substantiële verschillen tussen arteriële en veneuze concentraties, plasmahydrolyse en golfachtige steady state plasmaconcentraties. De halfwaardetijd van 1-3 minuten is voornamelijk een weergave van de alfa-distributiefase en de mate van hydrolyse in het plasma, aangezien steady state concentraties of eliminatie moeilijk te monitoren zijn.

Eigenschappen bij patiënten

Ongeveer 1% van de totale hoeveelheid nitroglycerine in de patiënt kan worden bepaald in het plasma. Evenals de problemen bij het meten van de steady state concentraties bemoeilijkt dit de bepaling van de concentratie/effect-verhouding.

Oudere patiënten zijn gevoeliger voor de hypotensieve effecten, met name als ze orthostatische duizeligheid of stenose van de halsslagaders hebben.

Langdurige hypotensie tijdens de infusie kan ischemie veroorzaken in organen met angiostenose. Patiënten met een lage wiggendruk kunnen met name gevoelig zijn voor hypotensieve effecten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

Volgens het RTECS* zijn de LD₅₀-waarden voor nitroglycerine na een enkelvoudige dosis als volgt:

Diersoort	Toedieningsweg	LD ₅₀ (mg/kg)
Muis	i.v.	10,6
Rat	i.v.	23,2
Konijn	i.v.	45
Hond	i.v.	19
Muis	s.c.	110,0
Rat	s.c.	94,0

*Registry of Toxic Effects of Chemical Substances

Toxiciteit bij herhaalde dosering

13 weken durende toxiciteitsonderzoeken met orale toediening en verschillende doseringen duiden niet op toxische effecten bij:

Muis	tot 561 mg/kg/dag
Rat	tot 230 mg/kg/dag
Hond	tot 5 mg/kg/dag

Methemoglobinemie die zich vaak ontwikkelt bij gebruik van organische nitraten, kwam soms voor bij honden die 1, 5 en 25 mg/kg oraal toegediend kregen gedurende 12 maanden. Toxische effecten kwamen niet voor bij intraveneuze toediening gedurende twee weken van een dagelijkse dosis van 5 mg/kg voor ratten en 3 mg/kg voor honden. Twee onverklaarde sterfgevallen kwamen voor in de groep met ratten die een dagelijkse dosis van 10 mg/kg kregen.

Een 26 weken durend onderzoek met dagelijks aanbrengen van 10 procent nitroglycerine op de huid van mannelijke konijnen duidde niet op toxische effecten wanneer de dosis op de huid 15 mg/kg/dag en op het systemische stelsel 60 mg/kg/dag was.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Onderzoeken naar de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit zijn uitgevoerd bij ratten en konijnen met gebruikmaking van verschillende wijzen van toediening (intraveneus, intraperitoneaal, transdermaal). Deze onderzoeken, bestaande uit tests van de vruchtbaarheid, reproductiecapaciteit, embryotoxiciteit en peri- en postnatale ontwikkeling, duiden niet op enig effect op de embryo's, foetussen of jonge dieren, zelfs niet bij doseringen die toxisch waren voor het moederdier (5-20 mg/kg). Er waren met name geen indicaties van teratogene eigenschappen van GTN.

Bij teratologische onderzoeken bij ratten en konijnen met topisch aangebrachte nitroglycerinezalf bij doses tot respectievelijk 80 mg/kg/dag en 240 mg/kg/dag zijn bij geen enkele geteste dosis toxische effecten waargenomen bij moederdieren en foetussen. Teratologisch dieronderzoek is niet uitgevoerd met nitroglycerinepleisters.

Mutageniciteit

Nitroglycerine is niet uitgebreid onderzocht op mutagene effecten. Een genmutatietest in *S. typhimurium* (ametest) duidde op een negatief resultaat.

Carcinogeniciteit

Er is geen state-of-the-art onderzoek op het gebied van carcinogene toxiciteit uitgevoerd om het carcinogene potentieel van nitroglycerine te bepalen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glucosemonohydraat

Water voor injectie

Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Gebruik van infusiematerialen die vervaardigd zijn van polyvinylchloride (PVC), moet worden vermeden omdat nitroglycerine aan PVC bindt.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na eerste opening en verdunning is bij gebruik chemische en fysische stabiliteit aangetoond gedurende 24 uur bij 5 °C en 25 °C. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bij gebruik de bewaartijden en -condities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen injectieflacon, gesloten met een broombutylrubber stop met een aluminium dop met

een polypropyleen schijf.

Verpakkingsgrootte: 1 × 50 ml en 10 × 50 ml.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing voor infusie is steriel, maar bevat geen conserveringsmiddel. De injectieflacon is niet bestemd voor meervoudig gebruik. Nitroglycerine Macure oplossing voor infusie moet onmiddellijk na opening onder aseptische condities blijven.

Vóór gebruik moet het geneesmiddel visueel worden geïnspecteerd. Uitsluitend heldere oplossingen, zonder deeltjes, mogen worden gebruikt.

Na opening moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Restanten moeten worden weggegooid.

Nitroglycerine Macure oplossing voor infusie kan gemengd worden met fysiologische zoutoplossing, 5-30% glucoseoplossing of ringerlactaatoplossing.

Doorgaans worden oplossingen voor infusie met een nitroglycerineconcentratie van 100 microgram/ml aanbevolen. Deze worden bereid door verwijdering van 50 ml vloeistof uit een infuusfles van 500 ml en toevoeging van één injectieflacon (50 ml) van Nitroglycerine Macure. Ook hogere concentraties kunnen worden gebruikt in de oplossing, maar de aanbeveling is dat een concentratie van 133 microgram/ml niet wordt overschreden.

Materialen die vervaardigd zijn van polyethyleen (PE), polytetrafluorethyleen (PTFE) of glas, zijn geschikt voor infusie van Nitroglycerine Macure. Zie ook rubrieken 4.2 en 6.2.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Macure Healthcare Limited
62 Arclight Building, Triq l-Gharbiel
SWQ 3251 Is-Swieqi
Malta

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 134753

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 mei 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST